

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2018/2019

Ana Carolina Rodrigues Ramos

Gestão de Risco no Transplante de Córnea

Risk Management in Corneal Transplantation

março, 2019

FMUP

Ana Carolina Rodrigues Ramos  
Gestão de Risco no Transplante de Córnea  
Risk Management in Corneal Transplantation

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Ciências Médicas – Medicina Clínica**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutor Luís Miguel Gonçalves Torrão**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Sociedade Portuguesa de Oftalmologia**

março, 2019

**FMUP**

Eu, Ana Carolina Rodrigues Ramos, abaixo assinado, nº mecanográfico 201202152, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/3/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Carolina Rodrigues Ramos

NOME

Ana Carolina Rodrigues Ramos

NÚMERO DE ESTUDANTE

201202152

E-MAIL

carolinara.amos@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências Médicas – Medicina Clínica.

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Gestão de Risco no Transplante de Córnea

ORIENTADOR

Doutor Luís Torião

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/3/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Carolina Rodrigues Ramos

## **Dedicatória**

Dedico esta monografia, aos meus amigos, pela presença constante. À minha família, pelo apoio incondicional. E em especial, à minha querida mãe, não só pela paciência, carinho e motivação incansável que sempre me transmitiu. Mas também por tudo o que me ensinou. Sem ti, nada teria sido possível.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Oftalmologia

# Gestão de Risco no Transplante de Córnea

---

**Ana Carolina Rodrigues Ramos** <sup>1</sup>

**Luís Miguel Gonçalves Torrão** <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina

<sup>2</sup>Médico Especialista em Oftalmologia

**março de 2019**

Sem conflitos de interesse.  
Trabalho não publicado previamente.  
Cedemos os direitos de autor à SPO.

Endereço postal: Praça do Ferrador lote 145, 1º Esq. Viso Sul.  
3500-391, Viseu

Endereço electrónico: carolinaes.ramos@gmail.com

## **Abstract**

**Objective:** The objective of this study is to research and analyse factors associated with high-risk corneal transplantation, and propose therapeutic procedures seeking to manage and minimise risk.

**Material and Methods:** Research of scientific articles from PubMed.

The keywords utilised for the research were the following: "cornea, corneal graft, graft, high-risk, high-risk keratoplasty, immunosuppression, corticosteroids, cyclosporine A, failure, immunosuppression, keratoplasty, neovascularization, mycophenolate mofetil, rapamycin, rejection, tacrolimus, transplantation, and VEGF."

**Results:** Some of the identified risk factors include corneal vascularization, graft rejection and failure, early age, ocular surface disease, prior intraocular surgery, history of anterior segment inflammatory disease, synechiae, history of herpes simplex virus or zoster, keratitis and glaucoma, the presence of atopy, and even large-diameter grafts. To reduce the likelihood of rejection of the graft, some pre and perioperative considerations must be taken into account, and good postoperative management is required.

**Conclusions:** There are numerous established therapies that can be conducted to manage risk, namely immunosuppressive and anti-proliferative therapies. Conversely, experimental approaches, such as blockade of T-cell activation and action, induction of allospecific tolerance and genetic modulation are being investigated and appear to be promising.

**Keywords:** cornea, graft, highrisk, keratoplasty, rejection, immunosuppression.

## **Resumo**

**Objetivo:** O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão sistemática de quais os fatores que tornam os transplantes de córnea de maior risco, e como abordar esse risco, procurando minimizá-lo, através de diferentes modalidades terapêuticas.

**Material e Métodos:** Para tal foi realizada uma pesquisa de artigos científicos no PubMed.

As palavras utilizadas para a pesquisa foram respectivamente: “cornea, corneal graft, graft, highrisk, high-risk keratoplasty, immunosuppression, corticosteroids, cyclosporine A, failure, immunosuppression, keratoplasty, neovascularization, mycophenolate mofetil, rapamycin, rejection, tacrolimus, transplantation, and VEGF”.

**Resultados:** Alguns dos fatores de risco identificados incluem vascularização da córnea, a rejeição e falha prévia do enxerto, idade precoce, doença da superfície ocular, cirurgia intra-ocular prévia, história de doença inflamatória do segmento anterior, sinéquias, história de vírus herpes simplex ou zóster, ceratite e glaucoma, a presença de atopia, e ainda, serem enxertos de grande diâmetro. Para diminuir a probabilidade de rejeição do enxerto, há que ter em conta certas considerações pré e peri-operatórias, e é requerida uma boa gestão pós-operatória.

**Conclusões:** Existem inúmeras terapêuticas, nomeadamente as imunossupressoras e anti-proliferativas. Contudo, abordagens experimentais, como o bloqueio da ativação e ação das Células T, indução da tolerância aloespecífica e a modulação genética, estão a ser investigadas e parecem ser promissoras.

**Palavras-chave:** córnea, transplante, risco, rejeição, imunossupressão.



## **Introdução**

### **Transplante de córnea, as causas mais frequentes e técnicas cirúrgicas**

A cegueira devido a doenças da córnea resulta de doenças degenerativas, distróficas, infecciosas, distúrbios corneanos inflamatórios e danos na córnea secundários a doenças da superfície ocular.<sup>46</sup>

Nos países em desenvolvimento as causas mais comuns são nutricionais e infecciosas, como o tracoma, oncocercose e deficiência de vitamina A (xeroftalmia). Estes podem ser prevenidos através de medidas de saúde pública.<sup>46</sup>

Em contraste, os países desenvolvidos têm como causas predominantes, os distúrbios hereditários, degenerativos ou iatrogénicos, como distrofia endotelial de Fuchs, ceratocone e descompensação do endotélio corneano pós-catarata.<sup>46</sup>

Contudo, a maior causa de cegueira a nível mundial são as cataratas.<sup>46</sup>

O transplante de córnea permanece o principal método de reabilitação visual, mas depende da disponibilidade do tecido dador de córnea. Este, é o principal factor limitante nos países em desenvolvimento.<sup>46</sup>

A córnea é o tecido mais frequentemente transplantado. A taxa de sobrevivência geral em transplantes de córnea de baixo risco alcança os 80-95 % em follow-up de 10 anos.<sup>45</sup> Contudo, apesar dos progressos no tratamento médico e nos procedimentos cirúrgicos, nos casos em que cursa a rejeição do aloenxerto, esta ocorre no primeiro ano após o transplante, em 40 a 70% dos pacientes, sendo que a rejeição imune é a principal causa.<sup>45</sup>

Existem inúmeras técnicas cirúrgicas para procedermos ao transplante, nomeadamente:

Ceratoplastia penetrante, que consiste na substituição de espessura total da córnea. Este tem sido o procedimento dominante por mais de meio século, e trata com sucesso a maioria das causas de cegueira da córnea.<sup>46</sup>

A adopção de novas formas de cirurgia de transplante lamelar, que substituem apenas as camadas inviáveis da córnea, é uma mudança fundamental nos últimos anos.<sup>46</sup>

A ceratoplastia lamelar anterior profunda é preferida à ceratoplastia penetrante, em distúrbios que afetam as camadas estromais da córnea, eliminando o risco de rejeição endotelial.<sup>46</sup>

Já a ceratoplastia endotelial, substitui selectivamente o endotélio da córnea em pacientes com doença endotelial, e obtemos resultados visuais mais rápidos e previsíveis.<sup>46</sup>

Outras terapias emergentes são a reconstrução da superfície ocular e a queratoprótese.<sup>46</sup>

Estes avanços levaram a melhores prognósticos e aumentaram o número de casos de cegueira da córnea passível de ser tratada com sucesso.<sup>46</sup>

## **Material e Métodos**

Para esta monografia foi realizada uma pesquisa extensiva de artigos científicos no PubMed.

As palavras utilizadas para a pesquisa foram respectivamente: “cornea, corneal graft, graft, highrisk, high-risk keratoplasty, immunosuppression, corticosteroids, cyclosporine A, failure, immunosuppression, keratoplasty, neovascularization, mycophenolate mofetil, rapamycin, rejection, tacrolimus, transplantation, and VEGF”.

## Resultados

### Fatores de risco

Apesar do *status* de privilégio imunológico da córnea, a principal causa de rejeição do enxerto continua a ser a imune.<sup>9</sup>

Os fatores de risco para a falha do transplante de córnea incluem a vascularização da córnea, a rejeição e falha prévia do enxerto, idade precoce, doença da superfície ocular, cirurgia intra-ocular prévia, história de doença inflamatória do segmento anterior, sinéquias, história de herpes simplex vírus ou herpes zóster, ceratite e glaucoma.<sup>9</sup>

Outras características de alto risco incluem a presença de atopia<sup>2,32</sup> e serem enxertos de grande diâmetro.<sup>48,8</sup>

### Status Imunológico da Córnea

O fator crucial que determina o sucesso ou o fracasso do transplante de córnea é o privilégio imune desta.<sup>9</sup>

Vários pontos são responsáveis por esse mesmo privilégio.

A falta do sistema linfático da córnea evita a alta transferência de antígenos e de células apresentadoras de antígenos (APCs) para os reservatórios de células T, como os nódulos linfáticos (LNs). Além disso, a córnea expressa baixos níveis de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), o que resulta em menor número de alvos para as células imunes.<sup>9</sup>

As células T e a activação do complemento também são suprimidos pela produção de uma série de fatores imunomoduladores e de neuropeptídeos, como por exemplo, *α-melanocyte-stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH), *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  e as células T FAS + estimuladas, são induzidas a sofrer apoptose pelo ligando CD95 (Fas).<sup>9</sup>

Embora, a córnea seja dotada de células dendríticas (CDs) residentes, elas são universalmente negativas para a classe II do MHC. Contudo, são capazes de expressar antígenos de classe II após inflamação ou transplante.<sup>9,14,23</sup>

Finalmente, a câmara anterior contém antigénios que são responsáveis pela acção inibitória transferível da reacção imune sistémica, o chamado desvio imune associado à câmara anterior (ACAID).<sup>9,43</sup>

### Vascularização da Córnea

As córneas vascularizadas têm um risco muito mais elevado de rejeição do enxerto em comparação com as córneas avasculares.<sup>9</sup>

De acordo com a colaboração de estudos de transplante de córnea (CCTs), córneas com vascularização estromal em dois ou mais quadrantes são considerados de alto risco.<sup>9</sup>

O início e a severidade da rejeição são determinados pelo grau e profundidade de vascularização corneana pré-operatória.<sup>9</sup>

Além disso, uma vez que a rejeição do transplante ocorra, a probabilidade de reversão depende também do grau de vascularização da córnea.<sup>9,25</sup>

### Rejeição e falha de enxerto prévio

A falha prévia do enxerto corneano é um fator de risco significativo para subsequente falha, especialmente, se for uma rejeição de um aloenxerto.<sup>9,49</sup>

Mediadores imunológicos libertados após a rejeição prévia do enxerto podem predispor a um reconhecimento e rejeição mais eficiente do próximo enxerto de córnea. Além disso, a pré-sensibilização pode ocorrer quando os antigénios do dador e do receptor são compartilhados.<sup>9</sup>

Acredita-se que haja uma reacção simpaticomimética após a cirurgia de córnea, que resulta numa omissão do privilégio imunológico para futuros enxertos de córnea, até mesmo para transplantes no olho contralateral.<sup>9,30</sup>

Os resíduos de uma cirurgia anterior, incluindo neovascularização da córnea e sinéquias anteriores periféricas, podem aumentar a probabilidade de falha do enxerto. O Estudo do Dador da Córnea (CDS) mostrou um aumento do risco de falha do enxerto naqueles com história de rejeição de enxerto definitivo.<sup>9,4</sup>

Os resultados do CCTS indicam que a quantidade de enxertos corneanos prévios é um fator de risco major para a falha do enxerto seguinte, sendo que probabilidade de rejeição aumenta aproximadamente 1,2 vezes em cada enxerto extra.<sup>52</sup>

### Cirurgia Intra-ocular Anterior

Os resultados CCTS mostraram uma associação entre a cirurgia intra-ocular prévia, como por exemplo, lensectomia e vitrectomia, com a sobrevida do enxerto.<sup>25</sup>

Foi referido que vitrectomia concomitante com ceratoplastia resulta num aumento do risco de rejeição imunológica.<sup>9,42</sup>

Tem sido demonstrado que a ceratite herpética predispõe o olho a falha do enxerto imunológico, e que é significativamente mais frequente nos transplantes de córnea devido à ceratite herpética do que ao ceratocone.<sup>10</sup>

### História pregressa do Transtorno Inflamatório do Segmento Anterior e/ou Sinéquia Anterior

Um fator de risco major para a falha do enxerto de córnea é a presença de inflamação.<sup>9</sup>

Doenças auto-imunes que apresentam um maior risco de rejeição incluem uveíte, perfigóide da membrana mucosa ocular (MMP), distúrbios vasculares do colagénio ocular, Síndrome de Steven-Johnson (SJS) e ceratoconjuntivite atópica.<sup>9</sup>

Sinéquias anteriores, desenvolvidas após eventos inflamatórios, também podem prejudicar o privilégio imune ocular e aumentar até ao dobro o risco de rejeição do enxerto, na presença de três ou quatro quadrantes de sinequias anteriores.<sup>25</sup>

Olhos com sinéquias anteriores também têm um aumento da incidência de glaucoma<sup>49</sup>, e tanto este como a tração induzida por sinéquias no endotélio da córnea, podem levar à perda de células endoteliais e à rejeição do enxerto.<sup>49</sup>

### Doença da Superfície Ocular

Lesões químicas, SJS, MMP e aniridia congênita, têm sido considerados fatores de risco para a falha do enxerto de córnea, maioritariamente devido à falha na superfície ocular. No entanto, estes pacientes também têm maior risco de rejeição imunológica.<sup>25</sup>

Em geral, ceratoplastia penetrante (PKP) não é realizada como procedimento primário na presença de *Limbal stem cell deficiency* (LSCD).<sup>9</sup>

A estratégia apropriada é realizar primariamente o transplante de células límbicas seguido de uma ceratoplastia, caso ainda seja necessário.<sup>9</sup>

### Idade do hospedeiro

Os resultados do CCTS indicam que a idade do hospedeiro é um fator de risco major para a rejeição do transplante.<sup>52</sup>

Indivíduos com menos de 40 anos de idade têm o dobro do risco de rejeição e falha do enxerto, comparativamente com pacientes mais velhos.<sup>25</sup>

Para além disso, um risco considerável de falha do transplante foi demonstrada na população pediátrica. A taxa de sobrevivência do enxerto em menores de 15 anos é de aproximadamente 60-70% em 2 anos, para enxertos primários.<sup>9</sup>

Vários fatores imunológicos e não imunológicos, incluindo acompanhamento inadequado e incapacidade da criança de relatar sintomas são responsáveis pela falha do enxerto.<sup>9</sup>

Contudo, o CDS mostrou que há uma tendência para uma maior taxa de falha do enxerto em pacientes 70 anos ou mais velhos versus menores de 60 anos.<sup>26</sup>

### Glaucoma

Embora tenha sido demonstrada uma maior taxa de falha do enxerto em pacientes com glaucoma, há menos evidências de maior risco de rejeição imunológica.<sup>9</sup>

No entanto, alguns estudos sugerem uma associação.<sup>1</sup> O CDS revelou que o glaucoma é um fator de risco para rejeição endotelial em análises univariadas, mas não em análises multivariadas.<sup>26</sup>

Este grupo descobriu que a cirurgia anterior de filtragem de glaucoma, associada ao uso de medicamentos para o glaucoma, são fatores de risco para rejeição imunológica, com uma incidência de rejeição, em 10 anos, de 35% versus 14% sem histórico de tratamento do glaucoma.<sup>25</sup>

A alta taxa global de falha do enxerto, em pacientes com cirurgia prévia de glaucoma, talvez seja fator de enviesamento na determinação da influência do glaucoma pré-existente na rejeição.<sup>9</sup>



## **Estratégias de abordagem ao risco e modalidades terapêuticas**

### Considerações pré-operatórias

O transplante deve ser atrasado até a inflamação ocular estar controlada por um período mínimo de 6 meses. Em casos graves, incluindo SJS, MMP e úlcera de Mooren, qualquer manipulação cirúrgica pode ser adiada pelo menos um ano (excepto para enxertos tectónicos urgentes).<sup>9</sup>

Pacientes com ceratoconjuntivite atópica ou vernal podem beneficiar de tratamento com CsA topico ± sistêmica ou tacrolimus.<sup>9</sup>

Tratamento pré-operatório (ou intra-operatório) com anti-VEFGs também foi relatado, mas permanece em estudo.<sup>9</sup>

Uma superfície ocular saudável é essencial para o sucesso do transplante de córnea, sendo que o filme lacrimal deve ser otimizado. Gel lubrificante, pomadas ou lágrimas artificiais podem beneficiar a superfície ocular. Oclusão dos pontos lacrimais e tarsorrafia são medidas auxiliares igualmente importantes para melhorar o filme lacrimal.<sup>9</sup>

O LSCD parcial requer tratamento conservador, enquanto que o LSCD total necessita de intervenção cirúrgica.<sup>9</sup>

Blefarite e disfunção das glândulas meibomianas, anormalidades anexiais incluindo entrópico, ectrópico e triquíase / distiquíase devem ser corrigidas.<sup>9</sup>

Após o transplante de células-tronco límbicas, a PKP subsequente deve ser adiada por pelo menos 3 meses.<sup>9</sup>

### Correspondência de tecidos

O CCTS foi incapaz de detectar qualquer efeito benéfico no “tissue matching “ relativamente ao número de reações imunológicas, e à taxa de falha dos enxertos por rejeição. Contudo, o efeito de HLA *matching* em casos de alto risco pode ter sido mascarado pelo elevado uso de esteróides, que pode suprimir a expressão de HLA.<sup>25</sup>

O CCTS indicou um aumento mensurável do risco de falência, devido a rejeição ou a outras causas, nos casos ABO incompatíveis. A taxa estimada de falência foi de 31% em pacientes ABO compatíveis e de 41% em ABO incompatíveis.<sup>39</sup>

Estes resultados corroboram outros estudos que mostram que antígenos não-MHC podem ser elementos cruciais na rejeição do aloenxerto da córnea.<sup>39,44</sup>

Outros estudos, também apoiam que a correspondência de dadores e receptores para antígenos de histocompatibilidade de classe I podem reduzir a probabilidade de rejeição em PKP de alto risco.<sup>38</sup>

Os resultados do ensaio randomizado, *single-blinded funcional Antigen Matching in Corneal Transplantation* (FANCY) iniciado em 2009, fornecerá mais informações sobre o papel dos diferentes antígenos de histocompatibilidade de classe I.<sup>11</sup>

O efeito de correspondência de MHC classe II permanece controverso na actualidade.<sup>9</sup> Uma meta-análise sugeriu um efeito benéfico do descasamento de MHC de classe II em olhos de alto risco. *The Corneal Transplant Follow-up Study II* (CTFS II) pretende avaliar o papel do HLA DR *matching* em casos de ceratoplastia de alto risco.<sup>11</sup>

Além disso, o efeito do género na falha ou rejeição do transplante de córnea foi avaliado, num estudo com um grande poder amostral, que indica que os transplantes de córnea do sexo masculino para o sexo feminino são mais propensos a rejeição ou falência.<sup>17</sup>

### Gestão pós-operatória

O resultado da ceratoplastia de alto risco imunológico é em grande parte dependente dos cuidados pós-operatórios. Os principais objetivos incluem prevenção, diagnóstico precoce, e tratamento adequado da rejeição. Para estabelecer um diagnóstico precoce, é útil educar todos os pacientes quanto aos possíveis sintomas que devem alertar para a rejeição.<sup>9</sup>

Já sabemos que a vascularização pós-operatória do enxerto aumenta o risco de rejeição deste, sendo assim, importante haver consultas frequentes de acompanhamento para identificação precoce dos sinais de inflamação. Neste caso, suturas interrompidas podem ser seletivamente removidas.<sup>9</sup>

## **Terapia Imunossupressora**

Terapias imunossupressoras locais e sistêmicas são frequentemente necessárias para prevenir a rejeição de transplantes em hospedeiros de alto risco imunológico. Os corticosteróides continuam a principal escolha para prevenção e tratamento da rejeição do transplante de córnea, contudo existem terapias mais direcionadas que modulam a resposta imune em pacientes de alto risco.<sup>9</sup>

### Corticosteróides

Em pacientes de alto risco, os esteróides tópicos são usados frequentemente no período pós-operatório seguido por uso indefinido quando não há contra-indicações. Normalmente, eles são usados a cada 2 a 4 h durante as primeiras semanas com uma diminuição gradual nos próximos meses.<sup>21</sup>

Em casos com doenças inflamatórias sistêmicas concomitantes, esteróides sistêmicos são frequentemente utilizados no peri-operatório. Prednisolona (1 mg/kg) é geralmente iniciado na altura da cirurgia. Devido aos seus efeitos adversos, devemos evitar o uso prolongado de esteróides sistêmicos.<sup>9</sup>

## **Inibidores da calcineurina**

### Ciclosporina A

A ciclosporina (CsA) tem uma potente acção anti-inflamatória e não mielotóxica. O seu efeito imunossupressor é mediado pela sua ligação a duas proteínas citoplasmáticas chamadas ciclofilina A e ciclofilina D, que são essenciais na ativação das células T e na sua proliferação.<sup>9</sup>

Os efeitos benéficos da CsA tópica na ceratoplastia incluem a diminuição da migração de linfócitos T para os enxertos, supressão da neovascularização da córnea, optimização da superfície ocular inibindo a infiltração de linfócitos nas glândulas lacrimais, acessórias e conjuntiva, e ainda, elevando o número de células caliciformes e a produção de lágrimas.<sup>25</sup>

A CsA tópica foi demonstrada ser eficaz na ceratoplastia de alto risco em vários estudos clínicos.<sup>3,16</sup>

Num estudo de Inoue et al., casos com PKP de alto risco tratados com CsA 2% foram comparados retrospectivamente com controlos, e a taxa de sobrevida livre de rejeição dos transplantes foi de 70% no grupo CsA e 45% no grupo de controle. No entanto, foi demonstrado que a sobrevida a longo prazo foi o mesmo nos dois grupos.<sup>19</sup>

O efeito aditivo da CsA tópica a esteróides tópicos também foi demonstrado.<sup>9</sup>

Em casos de alto risco, particularmente em pacientes monoculares, a CsA sistémica é eficaz na prevenção da rejeição de enxerto de córnea, porém alguns estudos indicam que a CsA sistémica tem apenas acção na rejeição do enxerto corneano a curto prazo.<sup>36</sup>

Existem alguns pontos a considerar ao usar CsA sistémica, deve esta estratégia ser a longo prazo? Parece que a administração a curto prazo de CsA sistémica (6 a 12 meses) pode não resultar na prevenção a longo prazo da rejeição do enxerto. A duração ideal do tratamento deve ser individualizada e com base na gravidade e incidência de ataques de rejeição. Uma dose inicial de 3-4 mg/ kg/ dia tem sido o recomendado.<sup>28</sup> Com a monitorização adequada, os riscos da terapia podem ser compensados pela possível restauração da visão em pacientes que de outra forma permaneceriam invisuais.<sup>9</sup>

Terapia combinada com outro agente imunossupressor, como azatioprina ou micofenolato de mofetil pode ser necessário em pacientes que continuam a experienciar rejeição do enxerto corneano no uso de CsA. Além disso, o uso de um sistema de entrega sustentada de CsA intracameral tem sido relatado em pacientes com ceratoplastia de alto risco.<sup>40</sup> Os resultados deste estudo mostraram um aumento da sobrevida a longo prazo de enxertos da córnea sem alteração significativa da densidade das células do endotélio da córnea após 6 meses.<sup>40</sup>

As complicações da CsA tópica são geralmente relacionadas ao desconforto associado à sua aplicação. Já na CsA sistémica, hipertensão, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hirsutismo, hiperplasia gengival, neurotoxicidade, anormalidades sensoriais, e reativação da tuberculose latente são efeitos laterais possíveis. Contudo, muitas destas complicações são incomuns se o paciente for adequadamente rastreado antes e acompanhado durante a terapia.<sup>36</sup>

## Tacrolimus

O tacrolimus é um antibiótico macrólido com actividade imunossupressora potente. O mecanismo de ação é muito semelhante ao da CsA, isto é, liga-se à calcineurina e inibe a transdução de sinal mediada pelo receptor das células T, necessário para a transcrição de interleucina-2 e de outras linfoquinas. Nos últimos anos, o tacrolimus tem sido usado cada vez mais como alternativa à CsA no transplante hepático e renal.<sup>9</sup>

O tacrolimus tópico (0.03%, 2 a 4 vezes diariamente) pode ser um potente imunossupressor de segunda linha após PKP de moderado ou alto risco, sendo mais potente do que a CsA tópica para a prevenção da rejeição do enxerto.<sup>47</sup>

Comparativamente com a CsA sistémica, o tacrolimus sistémico resulta em menor número de episódios de rejeição do enxerto em casos de alto risco.<sup>9</sup>

Como a CsA, a duração da terapêutica deve ser individualizada e é mais eficaz quando combinado com outros agentes.<sup>9</sup>

A escolha entre o tacrolimus sistémico e a CsA permanece uma questão de experiência e preferência. Embora haja evidência de superioridade do tacrolimus, as suas complicações incluem parestesia, tremores, cefaleias, fadiga, aumento da pressão arterial, aumento reversível da creatinina sérica, e aumento do risco de diabetes mellitus.<sup>20</sup>

## **Agentes com efeitos anti-proliferativos**

### Micofenolato de mofetil

Micofenolato de mofetil bloqueia a proliferação de células T e B inibindo a síntese de guanosina. Num estudo, os efeitos do micofenolato (1 g duas vezes ao dia) foram comparáveis à CsA. (ajustada ao nível de sangue de 120–150 ng/ml) na sua eficácia.

34

Numa avaliação retrospectiva por Birnbaum et al., 417 casos de alto risco tratados com CsA sistémica ou com micofenolato de mofetil foram incluídos.<sup>6</sup> A taxa de sobrevivência foi de 75% num ano, e 60% em três anos para CsA em comparação com o grupo micofenolato que teve uma taxa de sobrevida livre de rejeição de 89% e 72% após um e três anos, respectivamente.<sup>6</sup>

O micofenolato de mofetil tem sido utilizado como agente único ou em combinação com CsA, tacrolimus, ou sirolimus.<sup>7</sup> Os efeitos adversos observados com micofenolato são reversíveis, e incluem toxicidade gastrointestinal, supressão da medula óssea, artralgias, e mais raramente, infecção. Dado o seu perfil de segurança, pode ser considerado como um agente de primeira linha para a ceratoplastia de alto risco.<sup>33</sup>

### Rapamicina

A rapamicina é uma lactona macrocíclica com efeito imunossupressor e antifúngico. Inibe a proliferação e ativação de células T auxiliares e expande as células T reguladoras.<sup>9</sup>

A rapamicina pode prevenir eficazmente a proliferação neovascular e a rejeição imunológica de transplantes de órgãos.<sup>41</sup>

A sua eficácia tem sido demonstrada no aumento da sobrevida do enxerto corneal de alto risco.<sup>41,51</sup>

Esta pode ser considerada uma alternativa eficaz para a imunossupressão em pacientes de alto risco, semelhante ao micofenolato, particularmente para a manutenção a longo prazo. Pacientes em uso de rapamicina experienciam vários efeitos colaterais que variam desde hipercolesterolemia a gengivite, no entanto, a maioria destes são reversíveis.<sup>9</sup>

### Azatioprina

A azatioprina é um análogo de purina com atividades imunossupressoras ao nível do DNA. Já não é considerado um agente único no transplante de córnea.<sup>9</sup>

Atualmente, o seu papel no transplante de córnea de alto risco é limitado à terapia sistémica como adjuvante da CsA (ou tacrolimus) em casos resistentes.<sup>9</sup>

## **Abordagens Experimentais**

### **Bloqueio da Ativação e Ação das Células T**

#### Anticorpos monoclonais contra antígenos de células T

A principal vantagem dos anticorpos monoclonais é a sua especificidade em direção ao antígeno alvo e o seu perfil de segurança. Ao bloquear o efeito da IL-2, eles inibem a proliferação de células T.<sup>9</sup>

Anticorpos monoclonais contra CD3, CD4, CD8, IL-12 e  $\alpha\beta$  receptores de células T têm efeitos benéficos após administração parenteral em modelos animais experimentais.<sup>9</sup>

Daclizumab (Zenapax) e basiliximab (Simulect) são dirigidos contra a subunidade alfa (Tac / CD25) do receptor de IL-2 da célula T ativada. Quando comparado o basiliximab à CsA sistêmica, este tem uma menor eficácia mas um melhor perfil de segurança quantos aos efeitos laterais.<sup>5</sup>

Na medida em que o uso for aumentando, os agentes biologicamente ativos irão desempenhar um papel mais importante em regimes imunossupressores nos transplantes de córnea de alto risco.<sup>9</sup>

#### Bloqueio de Sinais Co-Estimulatórios

A ativação de células T depende de sinais co-estimulatórios. Um sinal co-estimulador principal é entre as células T CD28 com as APCs-B7 Moléculas. Inibindo a interação CD28 e B7, utilizando B7 *high affinity-bonded recombinant fusion protein*, CTLA4-Ig, resulta no aumento da sobrevida do aloenxerto.<sup>27</sup>

Tanto a administração tópica de CTLA4-Ig, como a administração sistêmica do anticorpo anti-CD28 monoclonal, tem efeitos de sobrevivência do enxerto em ratos. Além disso, foi demonstrado que a incubação do enxerto de córnea de coelho com CTLA4-Ig melhora a sobrevida do enxerto em casos de alto risco, mas não de baixo risco.<sup>12</sup>

### Regular a reação imunológica com o uso de citocinas e peptídeos

Transferir ambos os genes IL-4 e IL-10 para a camada epitelial do enxerto, levou ao aumento da sobrevida do transplante de córnea. Estas citocinas inibem a ativação de células Th1 e levam à transformação das células T em direção ao fenótipo Th2.<sup>9</sup>

Hamrah e colegas relataram que o tratamento localizado de olhos hospedeiros de ratos com  *$\alpha$ -melanocitestimulating hormônio* resultou na sobrevida prolongada do aloenxerto corneano.<sup>15</sup>

### Inibição das Células Apresentadoras de Antígenos

Uma abordagem para inibir a apresentação de antígenos é diminuir a quantidade de células de Langerhans e de células dendríticas dadoras, em enxertos de córnea.<sup>9</sup> Em modelos animais, este método diminuiu a incidência de rejeição do enxerto.<sup>9</sup>

## **Inibir o Acesso Imunológico ao Enxerto**

### Tráfego de Células Imunes

As células imunes efectoras do hospedeiro invadem o transplante através de moléculas de adesão celular encontradas em locais de inflamação da córnea.<sup>9</sup> A administração sistêmica de anticorpos contra a molécula de adesão intercelular (ICAM)-1, antígeno de função leucocitária (LFA)-1, antígeno muito tardio (VLA)-1 e VLA-4, em camundongos, resultou na inibição da rejeição do enxerto.<sup>18,13,50</sup>

Será interessante ver se uma nova terapia tópica para olhos secos (Lifitegrast), que de forma similar inibe as moléculas de adesão, terá algum efeito na rejeição do enxerto.<sup>9</sup>

Quimiocinas são igualmente reconhecidas como importantes mediadores do tráfego de células imunes na rejeição de enxerto de córnea.<sup>9</sup>

Num estudo de Hamrah et al., os resultados demonstraram que os aloenxertos da córnea em camundongos knockout CCR1 sobrevivem mais do que enxertos em receptores do tipo selvagem.<sup>9</sup>



Recentemente, enxertos CCR7 (- / -) levaram a um menor número de células apresentadoras de antígenos e de células T produtoras de IFN-gama na drenagem de gânglios linfáticos quando comparados a enxertos do tipo selvagem, demonstrando a importância de CCR7 em *priming* de células T hospedeiras.<sup>37</sup>

### Atenuação da Neovascularização Corneana

Hemangiogénese e linfangiogénese da córnea aumentam a migração das células imunes e a probabilidade de rejeição. Atenuação da neovascularização da córnea por fotoablação com laser de argon, crioterapia, e diatermia com agulha fina resultou em declínio da formação de vasos. Contudo, a repetição do tratamento é muitas vezes necessária devido aos efeitos serem de curto prazo.<sup>9</sup>

Nos últimos anos, a disponibilidade de agentes antiangiogénicos levou a um interesse significativo no tratamento da neovascularização da córnea com anti-VEGF localmente (tópica, subconjuntival e intraestromal). Em modelos animais, a neutralização do VEGF melhora a sobrevida dos aloenxertos da córnea. Clinicamente, o bevacizumab, um anticorpo monoclonal que inibe o VEGF, tem sido usado com mais frequência para o tratamento da neovascularização da córnea no período pré e pós-operatório. Tem a potencialidade de reduzir o processo inflamatório e prevenir a rejeição do enxerto da córnea. Foi demonstrado que o bevacizumab inibe não apenas a angiogénese, mas também a linfangiogénese, em ratos.<sup>9</sup>

A terapia anti-VEGF pode ser combinada com outras modalidades anti-angiogénicas, incluindo diatermia por agulha fina.<sup>9</sup>

Num estudo realizado, a eficácia do bevacizumab tópico (5 mg/ml, cinco vezes por dia) foi examinado em 30 olhos de 27 pacientes com neovascularização progressiva da córnea, devido a várias doenças da córnea. Todos os pacientes não respondiam a tratamentos anti-inflamatórios de rotina. Na média, 61% da área de vascularização e 24% do diâmetro do vaso diminuíram após terapia tópica com bevacizumab.<sup>9,22</sup>

Além disso, a meta-análise de estudos clínicos em humanos, revelou que a área de neovascularização da córnea é atenuada em 32% após injeção subconjuntival, 48% após tratamento tópico e 36% total após administração anti-VEGF.<sup>29</sup>

Assim, a administração em simultâneo de bevacizumab tópico e subconjuntival, na maioria dos pacientes de alto risco, pode resultar numa melhoria da taxa de sobrevida do enxerto.<sup>9</sup>

Em vários estudos com animais, a aplicação de ranibizumab tópico e subconjuntival causa regressão da neovascularização da córnea e prevenção da rejeição do enxerto.<sup>9</sup>

Enquanto estudos para determinar o papel preciso dos agentes anti-VEGF na ceratoplastia de alto risco ainda estão a ser realizados, a segurança é a preocupação. Há um relatório de *melting* da córnea do receptor e deiscência da ferida, após ceratoplastia penetrante e injeção subconjuntival de bevacizumabe.<sup>9</sup>

## **Indução da tolerância aloespecífica**

### Imunização Oral com Aloantígenos Específicos dos Dadores

A administração oral de antígenos é uma forma eficiente de diminuir a reação imune. Alimentação de animais com células contendo aloantígenos levaram à indução da tolerância.<sup>9</sup>

As células epiteliais e endoteliais da córnea do rato derivadas de dadores foram cultivadas e administradas por via oral aos receptores, o que levou a uma atenuação de 50% da rejeição do enxerto.<sup>24</sup>

### Linfadenectomia

A duração da sobrevida do transplante de córnea após transplante de alto risco foi duplicada após a remoção investigacional de gânglios linfáticos submandibulares em camundongos.<sup>31</sup> Foi atribuído à "ignorância imunológica". Além disso, a migração de APCs para linfonodos foi inibida pelo bloqueio o receptor 3 do fator de crescimento endotelial vascular, um procedimento conhecido como linfadenectomia não cirúrgica molecular, que levou à sobrevivência uniforme do enxerto em todos os casos.<sup>9</sup>

### Modulação genética

Modulação genética de enxertos de dadores usando vectores virais recombinantes, demonstraram melhorar as taxas de sobrevivência dos enxertos em modelos animais.<sup>35</sup>

Por exemplo, a transferência ex-vivo do gene do ligante 1 da morte celular programada (PD-L1), usando lentivírus em córneas, atenuou significativamente a rejeição do enxerto, via modulação das células imunes que estão a ser infiltradas no enxerto. Este resultado foi associado à atenuação de células T CD8 + citotóxicas e células T natural killers, bem como a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias.<sup>9</sup>

Portanto, abordagens de transferência de genes podem proporcionar uma oportunidade para reduzir a resposta imunológica ao aloenxerto, sem comprometer significativamente a viabilidade celular endotelial.

## Discussão

As características de uma córnea de alto risco incluem vascularização da córnea, a rejeição e falha prévia do enxerto, idade precoce ou mais de 60 anos, doença da superfície ocular, cirurgia intra-ocular prévia, história de doença inflamatória do segmento anterior, sinéquias, história de vírus herpes simplex ou zóster, ceratite e glaucoma, a presença de atopia e ainda, serem enxertos de grande diâmetro.<sup>9,2,32,48,8</sup>

Existem vários passos que podemos seguir para evitar a rejeição destes transplantes de alto risco.

Desde a aplicação tópica de esteróides, com a possível adição de tacrolimus ou de ciclosporina A, como terapia adjuntiva. A nível peri-operatório, a administração de esteróides sistêmicos. No pós-operatório está indicado micofenolato de mofetil sistêmico, ou até mesmo azatioprina ou rapamicina como alternativa. E por fim, a possibilidade de adição de tacrolimus ou ciclosporina A sistêmico.<sup>9</sup>

Novas modalidades, incluindo terapia anti- VEGF, têm sido implementadas, e outras, como a modulação da resposta imune com agentes biológicos, continuam sob investigação.<sup>9</sup>

## **Declaração de interesses financeiros**

Este projeto não recebeu qualquer financiamento.

## Bibliografia

1. Aldave AJ, Chen JL, Zaman AS, Deng SX, Yu F. Outcomes after DSEK in 101 eyes with previous trabeculectomy and tube shunt implantation. *Cornea*. 2014;
2. Beauregard C, Stevens C, Mayhew E, Niederkorn JY. Cutting edge: Atopy promotes Th2 responses to alloantigens and increases the incidence and tempo of corneal allograft rejection. *J Immunol*. 2005;
3. Belin MW, Bouchard CS, Frantz S, Chmielinska J. Topical Cyclosporine in High-risk Corneal Transplants. *Ophthalmology*. 1989;
4. Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U, Rumelt S. The profile of repeated corneal transplantation. *Ophthalmology*. 2001;
5. Birnbaum F, Jehle T, Schwartzkopff J, Sokolovska Y, Bohringer D, Reis A, et al. [Basiliximab following penetrating risk-keratoplasty--a prospective randomized pilot study]. Basiliximab als Monotherapie nach perforierender Risikokeratoplastik--eine prospektive randomisierte Pilot. 2008;
6. Birnbaum F, Böhringer D, Sokolovska Y, Sundmacher R, Reinhard T. Immunosuppression with cyclosporine A and mycophenolate mofetil after penetrating high-risk keratoplasty: A retrospective study. *Transplantation*. 2005;
7. Chatel MA, Larkin DFP. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk. *American Journal of Ophthalmology*. 2010.
8. Chow SP, Cook SD, Tole DM. Long-term outcomes of high-risk keratoplasty in patients receiving systemic immunosuppression. *Cornea*. 2015;34(11):1395–9.
9. Djalilian AR, Jabbehdari S, Hamrah P, Yazdanpanah G, Baradaran-Rafii A, Holland EJ. Update on the Management of High-Risk Penetrating Keratoplasty. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017;5(1):38–48.
10. Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, Stulting RD, Waring GO, Wilson LA, et al. Penetrating Keratoplasty for Herpes Simplex Keratitis and Keratoconus: Allograft Rejection and Survival. *Ophthalmology*. 1987;

11. van Essen TH, Roelen DL, Williams KA, Jager MJ. Matching for Human Leukocyte Antigens (HLA) in corneal transplantation - To do or not to do. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015.
12. Gebhardt BM, Hodkin M, Varnell ED, Kaufman HE. Protection of corneal allografts by CTLA4-Ig. *Cornea*. 1999;
13. Guymer RH, Mandel TE. Monoclonal antibody to ICAM-1 prolongs murine heterotopic corneal allograft survival. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1991;
14. Hamrah P, Dana MR. Corneal Antigen-Presenting Cells Introduction and Historical Overview. *Chem Immunol Allergy Basel*. 2007;
15. Hamrah P, Haskova Z, Taylor AW, Zhang Q, Ksander BR, Dana MR. Local treatment with alpha-melanocyte stimulating hormone reduces corneal allojection. *Transplantation*. 2009;
16. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, Krachmer JH, Purcell JJ, et al. Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea*. 1993;
17. Hopkinson CL, Romano V, Kaye RA, Steger B, Stewart RMK, Tsagkatakis M, et al. The Influence of Donor and Recipient Gender Incompatibility on Corneal Transplant Rejection and Failure. *Am J Transplant*. 2017;
18. Hori J, Isobe M, Yamagami S, Mizuochi T, Tsuru T. Specific immunosuppression of corneal allograft rejection by combination of anti-LVA-4 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies in mice. *Exp Eye Res*. 1997;
19. Inoue K, Kimura C, Amano S, Sato T, Fujita N, Kagaya F, et al. Long-term outcome of systemic cyclosporine treatment following penetrating keratoplasty. *Jpn J Ophthalmol*. 2001;
20. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007;
21. Kharod-Dholakia B, Randleman JB, Bromley JG, Stulting RD. Prevention and Treatment of Corneal Graft Rejection. *Cornea*. 2015;
22. Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen C. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin®) eye drops against corneal neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;

23. Liu Y, Hamrah P, Zhang Q, Taylor AW, Dana MR. Draining lymph nodes of corneal transplant hosts exhibit evidence for donor major histocompatibility complex (MHC) class II-positive dendritic cells derived from MHC class II-negative grafts. *J Exp Med*. 2002;
24. Ma D, Mellon J, Niederkorn JY. Oral immunisation as a strategy for enhancing corneal allograft survival. *Br J Ophthalmol*. 1997;
25. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, Stulting RD, Sugar A, Fink NE, et al. Risk Factors for Corneal Graft Failure and Rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies. *Ophthalmology*. 1994;
26. Mannis MJ, Holland EJ, Gal RL, Dontchev M, Kollman C, Raghinaru D, et al. The effect of donor age on penetrating keratoplasty for endothelial disease: Graft survival after 10 years in the cornea donor study. *Ophthalmology*. 2013;
27. Merediz SAK, Zhang EP, Wittig B, Hoffmann F. Ballistic transfer of minimalistic immunologically defined expression constructs for IL4 and CTLA4 into the corneal epithelium in mice after orthotopic corneal allograft transplantation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;
28. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal Graft Rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007;
29. Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, Tzonou A, Theodossiadis PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: A meta-analysis. *Cornea*. 2013.
30. Paunicka KJ, Mellon J, Robertson D, Petroll M, Brown JR, Niederkorn JY. Severing corneal nerves in one eye induces sympathetic loss of immune privilege and promotes rejection of future corneal allografts placed in either eye. *Am J Transplant*. 2015;
31. Plšková J, Holá V, Filipec M, Forrester J V. Lymph node removal enhances corneal graft survival in mice at high risk of rejection. *BMC Ophthalmol*. 2004;
32. Reinhard T, Möller M, Sundmacher R. Penetrating keratoplasty in patients with atopic dermatitis with and without systemic cyclosporin A. *Cornea*. 1999;



33. Reinhard T, Mayweg S, Sokolovska Y, Seitz B, Mittelveifhaus H, Engelmann K, et al. Systemic mycophenolate mofetil avoids immune reactions in penetrating high-risk keratoplasty: Preliminary results of an ongoing prospectively randomized multicentre study. In: *Transplant International*. 2005.
34. Reinhard T, Reis A, Böhringer D, Malinowski M, Voiculescu A, Heering P, et al. Systemic mycophenolate mofetil in comparison with systemic cyclosporin A in high-risk keratoplasty patients: 3 years' results of a randomized prospective clinical trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;
35. Ritter T, Wilk M, Nosov M. Gene therapy approaches to prevent corneal graft rejection: Where Do we stand. *Ophthalmic Research*. 2013.
36. Rumelt S, Bersudsky V, Blum-Hareuveni T, Rehany U. Systemic cyclosporin A in high failure risk, repeated corneal transplantation. *Br J Ophthalmol*. 2002;
37. Saban DR, Chauhan SK, Zhang X, El Annan J, Jin Y, Dana R. "Chimeric" grafts assembled from multiple allodisparate donors enjoy enhanced transplant survival. *Am J Transplant*. 2009;
38. Sanfilippo F, MacQueen JM, Vaughn WK, Foulks GN. Reduced Graft Rejection with Good HLA-A and B Matching in High-Risk Corneal Transplantation. *N Engl J Med*. 2010;
39. Sano Y, Ksander BR, Streilein JW. Minor H, rather than MHC, alloantigens offer the greater barrier to successful orthotopic corneal transplantation in mice. In: *Transplant Immunology*. 1996.
40. Shi W, Chen M, Xie L, Liu M, Gao H, Wang T, et al. A novel cyclosporine a drug-delivery system for prevention of human corneal rejection after high-risk keratoplasty: A clinical study. *Ophthalmology*. 2013;
41. Shi W, Gao H, Xie L, Wang S. Sustained intraocular rapamycin delivery effectively prevents high-risk corneal allograft rejection and neovascularization in rabbits. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;
42. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea*. 2001;
43. Streilein JW. Immunological non-responsiveness and acquisition of tolerance in relation to immune privilege in the eye. *Eye*. 1995;

44. Streilein JW, Arancibia-Caracamo C, Osawa H. The Role of Minor Histocompatibility Alloantigens in Penetrating Keratoplasty. In: Adequate HLA Matching in Keratoplasty. 2004.
45. Szaflik JP, Major J, Izdebska J, Lao M, Szaflik J. Systemic immunosuppression with mycophenolate mofetil to prevent corneal graft rejection after high-risk penetrating keratoplasty: a 2-year follow-up study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(2):307–14.
46. Tan DT, Dart JK, Holland EJ, Kinoshita S. Corneal transplantation. *Lancet.* 2012;379(9827):1749–61.
47. Wang M, Lin Y, Chen J, Liu Y, Xie H, Ye C. Studies on the effects of the immunosuppressant FK-506 on the high-risk corneal graft rejection. *Yan Ke Xue Bao.* 2002;
48. Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival: Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology.* 1992;
49. Wilson SE, Kaufman HE, Rober E. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Survey of Ophthalmology.* 1990.
50. Yamagami S, Tsuru T, Isobe M, Obata H, Suzuki JI. The role of cell adhesion molecules in allograft rejection after penetrating keratoplasty in mice. Clinical and immunohistochemical study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;
51. Yuan LF, Li G Da, Ren XJ, Nian H, Li XR, Zhang XM. Rapamycin ameliorates experimental autoimmune uveoretinitis by inhibiting Th1/Th2/Th17 cells and upregulating CD4+CD25+ Foxp3 regulatory T cells. *Int J Ophthalmol.* 2015;
52. The Collaborative Corneal Transplantation Studies (CCTS): Effectiveness of Histocompatibility Matching in High-Risk Corneal Transplantation. *Arch Ophthalmol.* 1992;

## **Agradecimentos**

Foi longo e tumultuoso o caminho percorrido desde a entrada na faculdade até este momento.

Não poderia deixar de agradecer a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Esta monografia foi apenas possível de ser realizada graças ao carinho, paciência e disponibilidade dos meus familiares e amigos, aos quais dirijo o meu mais sincero obrigada.

Agradeço em particular ao Doutor Luís Torrão, pela sua orientação, bem como pelas suas sugestões.

## **Anexos**

- 1) Normas para submissão de artigos segundo a revista Sociedade Portuguesa de Oftalmologia.

# Oftalmologia

[Atual](#)[Arquivos](#)[Ahead of Pub](#)[Sobre](#) [Principal](#) / [Submissões](#)

[Acesso](#) ou [Registar-se](#) para submeter um artigo.

## Condições para Submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- ✓ A contribuição é original e inédita e não se encontra sob revisão ou para publicação por outra revista. Caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor".
- ✓ Os ficheiros para submissão encontram-se em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB)
- ✓ URLs para as referências foram fornecidas quando disponíveis.
- ✓ O texto está em espaço duplo; usa uma fonte Arial de 11-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (excepto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
- ✓ O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em [Instruções para Autores](#), na secção Sobre a Revista.
- ✓ Em caso de submissão a uma secção com revisão por pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a Revisão Cega por Pares](#) foram seguidas.

## Instruções para Autores

### INFORMAÇÃO GERAL

A revista da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia é uma revista em open access que publica de forma prioritária artigos de investigação básica e clínica, como artigos de revisão, artigos originais, casos clínicos, relacionados com Oftalmologia nas suas diferentes especialidades, bem como temas de áreas de conhecimento fronteira com interesse para a prática médico-cirúrgica e processo clínico na perspectiva da governação clínica em Oftalmologia.

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores.

### PROCESSO EDITORIAL

**1. Condições gerais** – Os artigos devem ser preferencialmente redigidos em Português ou Inglês, sendo desejável que progressivamente sejam em Ing. Será dada sempre preferência de publicação aos artigos submetidos simultaneamente em Português e Inglês. Poderão ser publicados artigos numa outra língua (espanhol ou francês), sendo que estes tem de ser obrigatoriamente submetidos também em Inglês.

Os manuscritos depois de rececionados são encaminhados para o editor da revista, que fará uma primeira avaliação editorial com o fim de comprovar a sua adequação (no âmbito temático e de interesse para a revista) e o cumprimento dos requisitos de apresentação formal exigidos nas normas de publicação. Desta apreciação resulta a aceitação para revisão por pares ou a sua devolução ao autor para correção e nova submissão.

Os manuscritos devem ser submetidos em ficheiros de texto em formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Os textos devem ser formatados em letra "Arial", tamanho 11 com espaçamento de 1,5 linhas. Os títulos e sub-títulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12. A primeira página (página de rosto) deve conter somente os elementos descritos adiante na rubrica "Organização do Artigo".

Os documentos submetidos para publicação serão propriedade da revista Oftalmologia da SPO transferindo os seus autores o direito de propriedade (copyright) a partir do momento que são aceites para publicação. Não serão aceites artigos simultaneamente submetidos noutras publicações científicas.

Os trabalhos devem ser submetidos em formato electrónico, na plataforma da revista da SPO, acessível a partir do site da SPO : <http://www.spoftalmologia.pt> ou da plataforma da revista "Oftalmologia" no serviço de alojamento de revistas científicas do Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP): [revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia](http://revistas.rcaap.pt/index.php/oftalmologia) .

2.– Uma vez aprovado pelo editor o manuscrito será enviado para revisão por parte de dois ou mais revisores, de forma confidencial e anónima. Os autores receberão a informação da avaliação dos revisores através do editor, sendo-lhes solicitadas as correções oportunas e consequente re-submissão. A seleção dos revisores realiza-se através do conselho redatorial da revista, tendo em conta os méritos académicos, científicos e experiência profissional, em cada uma das subespecialidades oftalmológicas, incluindo investigadores nacionais ou internacionais. Cada artigo será obrigatoriamente revisto por um membro do conselho redatorial e por um revisor externo ao mesmo.

3. **Política editorial** – a decisão do editor, após consultados os revisores, para aceitação-rejeição de um trabalho submetido baseia-se nos seguintes fatores:

I. **Originalidade**: assunto e/ou método original, com informação valiosa e apresentação de resultados novos ou confirmação de resultados já anteriormente verificados.

II. **Atualidade e/ou novidade** – tema que está na agenda das reuniões ou comunicações científicas ou é novo.

III. **Relevância** – aplicabilidade dos resultados para a resolução de problemas concretos da prática oftalmológica.

IV. **Inovação e significância** – avanço do conhecimento científico, técnico e/ou prática clínica.

V. **Fiabilidade e validade científica** – boa qualidade metodológica evidenciada.

VI. **Apresentação** – boa redação e organização do texto (boa coerência lógica e apresentação do material).

VII. **Prazo de resposta as revisões** – Todos os artigos que não tenham uma resposta às decisões editoriais num prazo de 6 meses serão automaticamente rejeitados pelo editor

## SECÇÕES

1. **Editoriais e notas** - Os editoriais e notas editoriais serão ou encomendados pelo editor da revista a quem considere oportuno ou da sua responsabilidade.

2. **Cartas ao editor** - Esta secção pode incluir comentários sobre artigos previamente publicados ou comentários sobre outras matérias de interesse científico para oftalmologia. Esta correspondência estará sujeita ao processo de revisão pelos pares e será publicada na medida em que o espaço, as prioridades e interesse o permitam. Estas não devem ultrapassar as 500 palavras. As cartas ao editor que versem sobre artigos previamente publicados terão direito de resposta, preferencialmente no mesmo número.

3. **Artigos de revisão e “guidelines”** – O objetivo da secção é atualizar determinados temas de oftalmologia, discutir novos conceitos ou rever conceitos clássicos tendo em vista os novos avanços de diagnóstico e tratamento e a divulgação das boas práticas em oftalmologia. Serão solicitados pelo Editor / Conselho Redatorial a personalidades reconhecidas e ou grupos de trabalho. Para além das revisões por convite, os artigos de revisão podem ainda ser submetidos por autores com elevada experiência numa área de estudo da oftalmologia para serem submetidos ao processo editorial.

4. **Artigos originais** – Podem incluir-se tanto trabalhos experimentais como clínicos, sempre que se trate de trabalhos de investigação. Os trabalhos de investigação devem ser inéditos e não podem ter sido submetidos para publicação em outra revista estrangeira indexada. Incluem-se nesta rubrica os prémios atribuídos no âmbito da SPO.

5. **Comunicações curtas e casos clínicos** – Deverão ser manuscritos resumidos descrevendo inovações técnicas e tecnológicas, manobras cirúrgicas inovadoras, aspectos de outras áreas do conhecimento relacionados com a prática oftalmológica, bem como casos clínicos com informação de prática clínica relevante.

6. **Histórias da História da Oftalmologia Portuguesa** – Será uma rubrica curta realçando aspectos relacionados com personalidades ou acontecimentos da oftalmologia portuguesa.

7. **Flash-look**. Nesta rubrica agrupam-se artigos curtos de atualização em conceitos básicos da prática clínica de oftalmologia, como classificação, opções terapêuticas, manuais de procedimentos de determinadas patologias.

## ORGANIZAÇÃO DO ARTIGO

Os artigos devem ser submetidos em formato bilingue (sendo que a segunda língua do manuscrito deve ser o Inglês), ou somente em Inglês.

1. **Página do título/identificação** – (página separada) Contendo título do artigo, nome (s) dos (s) autor (es), serviço (s) hospitalar (es) e departamentos ou organismos onde foi realizada a investigação, títulos académicos e/ou hospitalares dos autores. Nesta página deve ainda figurar o endereço postal completo para envio de correspondência e o endereço eletrónico do autor



correspondente. Se o trabalho já tiver sido apresentado, indicar onde e em que data bem como a referência a prémio obtido. Os autores deverão manifestar a existência de conflito de interesse (nomeadamente comercial no produto, equipamento ou processo), certificar que o trabalho não foi publicado previamente e que cedem os direitos de autor à SPO.

2. **Resumo** – Em Português e em Inglês com o máximo 250 palavras. O resumo deve ser subdividido em: Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Conclusões.

3. **Palavras chave** – Duas listas de cinco palavras chave, em Português e Inglês, que resumam e classifiquem os principais assuntos focados no texto :estas destinam-se a codificação no índice.

4. **Texto** – Recomenda-se que o texto tenha as seguintes secções separadas: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão; poderá ser necessário fazer adaptações a circunstâncias particulares, como no caso dos casos clínicos ou dos artigos de “flash look”. O autor deverá indicar no texto, em local apropriado, em numeração árabe e em “superscript”, as citações bibliográficas que fizer. É da exclusiva responsabilidade do autor a verificação da exatidão das referências bibliográficas e da sua colocação no texto.

5. **Agradecimentos** – Tanto a pessoas, como a entidades, quando tal for justificado.

#### 6. **Declaração de interesses financeiros**

7. **Bibliografia** – De modo geral segue-se o sistema de Vancouver, com a diferença principal de que a lista das referencias bibliográficas deve ser alfabética e subsequentemente numerada. Se houver mais de uma referencia do mesmo autor, serão indicadas em primeiro lugar aquelas em que o autor aparece isolado e só depois aquelas em que há mais que um autor.

8. **Quadros, tabelas e figuras** – são enviados em formato eletrónico, em ficheiros separados do texto. Os quadros e tabelas podem ser feitos num processador de texto ou numa folha de calculo (em Excel). As figuras devem ser feitos formato editável tipo “TIF”, um ficheiro para cada imagem com qualidade de impressão ( $\geq 300$  dpi). As figuras quadros e tabelas devem ser referenciadas no texto e deve ser indicado a zona do texto às quais ficarão adstritas após formatação do artigo.

9. **Legendas das figuras.** As figuras devem ser obrigatoriamente legendadas e as legendas enviadas nesta secção. Os quadros e tabelas não devem ter legendas.

10. **Abreviaturas e símbolos** – Só devem ser usadas abreviaturas de uso corrente. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas menos usuais, na primeira vez em que o termo aparece no texto ele deve figurar por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parêntesis.

## **Declaração de Direitos de Autor**

Os autores dos manuscritos submetidos para publicação deverão ceder, a título integral e permanente, os direitos de autor (*copyright*) à revista Oftalmologia da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia. A cedeência de direitos de autor permite a publicação e divulgação do artigo em formato impresso ou electrónico e entrará em vigor a partir da data de aceitação do manuscrito. Os autores concedem, ainda, os direitos para a revista Oftalmologia utilizar e explorar o respectivo artigo, nomeadamente para licenciar o seu conteúdo a bases de indexação.

## Política de Privacidade

Os nomes e endereços fornecidos nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

[Sistema Eletrónico de Edição de Revistas](#)



## Idioma

[English](#)

[Português \(Portugal\)](#)

## Informações

[Para Leitores](#)

[Para Autores](#)

[Para Bibliotecários](#)

Platform &  
workflow by  
OJS / PKP